

Акушерство та гінекологія

УДК 618.6-396.618.3-003.6

©М.В.Макаренко, І.Ю.Кузьміна

ПОРУШЕННЯ ПРОДУКЦІЇ ЧИННИКІВ РОСТУ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ

Пологовий будинок №5 м. Київ, Харківський національний медичний університет

ПОРУШЕННЯ ПРОДУКЦІЇ ЧИННИКІВ РОСТУ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ. Проведено дослідження 225 вагітних з плацентарною дисфункцією (ПД) з метою визначення порушень продукції чинників росту (ЧР) у різні строки вагітності. Показано, що порушення продукції ЧР в системі мати- плацента- плід є одним з патогенетичних факторів розвитку ПД. З метою своєчасної діагностики розвитку ПД необхідно контролювати показники ЧР у групі ризику вагітних, починаючи з ранніх термінів вагітності.

НАРУШЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ ПЛАЦЕНТНОЙ ДИСФУНКЦИИ. Проведено исследование 225 беременных с плацентарной дисфункцией (ПД) с целью определения нарушений продукции факторов роста (ФР) в разные сроки беременности. Показано, что нарушение продукции ФР в системе мать- плацента- плод является одним из патогенетических факторов развития ПД. С целью своевременной диагностики развития ПД необходимо контролировать показатели ФР в группе риска беременных, начиная с ранних сроков беременности.

VIOLATION OF PRODUCTS OF FACTORS OF HEIGHT IS AT PLACENTA DYSFUNCTION. Research is conducted 225 pregnant with placenta dysfunction (PD) with the purpose of determination of violations of products of factors of height (FH) in the different terms of pregnancy. It is shown that violation of products of FH in the system to mother- placenta- fetus is one of pathogenetic factors of development of PD. With the purpose of timely diagnostics of development of PD it is necessary to control the indexes of FH in the group of risk of pregnant, since the early terms of pregnancy.

Ключові слова: чинники росту, плацентарна дисфункція, патогенетичні фактори.

Ключевые слова: факторы роста, плацентарная дисфункция, патогенетические факторы.

Key words: factors of height, placenta dysfunction, pathogenetic factors.

ВСТУП. Основними чинниками росту в системі мати плацента плід являються чинник росту плаценти (ЧРП), інсуліноподібний чинник росту (ІЧР), судинний ендотеліальний чинник росту (СЕЧР)[1]. Чинники росту - біологічно активні з'єднання, стимулюючи або інгібувальні ділення і диференціювання різних клітин, що є основними переносниками мітогенного сигналу клітини. Такі важливі фізіологічні процеси, як ріст, диференціювання, інвазія і міграція трофобласту, регулюються місцевими чинниками росту. ЧРП є одним з найважливіших регуляторів формування плаценти і васкуляризації її ворсин [2].

У патогенезі плацентарної дисфункції (ПД) провідну роль відіграє зниження матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу, затримка у формуванні котиледонів. Плід розвивається за умови хронічної гіпоксії, що призводить до зменшення маси тіла, порушення адаптаційних реакцій та потенціалу розвитку новонародженого [3]. Всі ці зміни знижують компенсаторно-приспосувальні можливості системи мати-плацента-плід, сповільнюють ріст і розвиток плода, обумовлюють ускладнений перебіг вагітності і пологів. Більшість вчених розглядають ПД як симптомокомплекс, при якому виникають морфофункціональні порушення в системі мати-плацента-плід [4].

Мета дослідження: вивчення значення порушення продукції чинників росту в розвитку плацентарної недостатності в різні терміни вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. До основної групи увійшли 225 вагітних з ПД. Діагноз ПД встановлювався на підставі клінічного, лабораторного, інструментального і морфологічного досліджень. У пацієнток основної групи проведено вивчення рівня чинників

росту (ЧРП, СЕЧР), рецептори до судинного - ендотеліального чиннику росту 1го і 2 го типу, ангіогенін, ангіопетин-2, ІЧР) в сироватці крові з використанням методу твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл фірми "Amersham pharmacie biotech" (Великобританія). Контрольну групу склали 50 пацієнток з фізіологічною течією вагітності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. ЧРП володіє ангіостимулюючим, проліферативним і міграційно-стимулюючим ефектами, здійснює виразний проліферативний ефект на ендотеліоцити, забезпечує проліферацію позарсиначатого трофобласту [5].

Рівень чинника росту плаценти в основній групі склав $192,6 \pm 24,7$ пг/мл (табл.), в контрольній групі - $444,5 \pm 33,5$ пг/мл ($p < 0,001$). Звертає на себе увагу найбільш низький рівень ЧРП при первинній ПН, що діагностується з 20-24 тижнів гестації. СЕЧР є потенційним мітогеном для ендотеліоцитів, робить великий вплив на проникність судин, є потужним ангіогенним білком, бере участь в процесах неоваскуляризації при гіпоксії [6]. Вміст СЕЧР в основній групі склав $5,3 \pm 0,2$ пг/мл, в контрольній - $3,8 \pm 0,3$ пг/мл ($p < 0,01$). Достовірне збільшення рівня СЕЧР можливо пояснити компенсаторною реакцією, яка спрямована на посилення процесів ангіогенезу в системі мати - плацента – плід. Система СЕЧР неоднорідна. Існує два типи рецепторів до СЕЧР. При стимуляції рецепторів 1-го типу відбувається стимуляція процесів ангіогенезу, росту і функції ендотелію [1]. Концентрація рецепторів до СЕЧР 1-го типу в основній групі склав $10,0 \pm 1,5$ пг/мл, в контрольній - $15,4 \pm 2,3$ пг/

Таблиця. Вміст чинників росту при плацентарній дисфункції

Показник чинників росту	Основна група	Контрольна група	Достовірність (p)
Чинник росту плаценти (пг/мл)	192,6 ± 24,7	444,5 ± 33,5	<0,001
Судинний ендотеліальний чинник росту (пг/мл)	5,3 ± 0,2	3,8 ± 0,3	<0,01
Інсуліноподібний чинник росту (пг/мл)	300,5 ± 31,8	457,7 ± 28,9	<0,05
Рцептори до СЕЧР 1-го типу (пг/мл)	10,0 ± 1,5	15,4 ± 2,3	<0,001
Рцептори до СЕЧР 2-го типу (пг/мл)	126,4 ± 6,3	94,8 ± 3,1	<0,001
Ангіопоетин-2 (нг/мл)	645,9 ± 42,4	356,8 ± 34,1	<0,001
Ангіогенін (нг/мл)	6871,2 ± 453,3	2478,3 ± 254,2	<0,001

мл ($p < 0,001$). Це представляється можливим пояснити компенсаторною реакцією у відповідь на порушення кровообігу в системі мати-плацента-плід. Стимуляція рецепторів до СЕЧР 2-го типу призводить до інгібування ангіогенезу, розвитку ендотеліальної дисфункції. Концентрація рецепторів до СЕЧР 2-го типу в основній групі $126,4 \pm 6,3$ пг/мл, в контрольній групі $94,8 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,001$). Посередником між СЕЧР і рецепторами 1-го типу виступає білок ангіопоетин-2, який є ініціатором ангіогенного сигналу. Рівень ангіопоетину-2 в основній групі $645,9 \pm 42,4$ нг/мл, в контрольній - $356,8 \pm 34,1$ нг/мл ($p < 0,001$). Достовірне збільшення ангіопоетину-2 пов'язане з активацією системи СЕЧР, яка спрямована на компенсацію ендотеліальної дисфункції у фетоплацентарному комплексі. Посередником між СЕЧР і рецепторами 2-го типу виступає протеїн ангіогенін, який зв'язується з актином клітин і сприяє руйнуванню базальної мембрани ендотеліоцитів протеїназами [7]. Зміст ангіогеніна в основній групі склав $6871,2 \pm 453,3$ нг/мл, в контрольній - $2478,3 \pm 254,2$ нг/мл ($p < 0,001$). ІЧР I типу під час вагітності робить два типи ефектів: швидкі (метаболический, інсуліноподібний) і повільні (ростостимулюючий, мітогенний) [8]. Необхідно відмітити, що основним джерелом синтезу ІЧР I типу під час вагітності є плацента (поза вагітністю печінка), тому порушення функції плаценти призводить до зниження його продукції і порушенню реалізації його біологічних ефектів у фетоплацентарному комплексі [9]. Особливо велика роль ІЧР I типу спостерігається в ранні терміни вагітності, коли він спільно з СЕЧР є єдиними стимуляторами росту ембріона. Показники ІЧР I в основній групі склали $300,5 \pm 31,8$ пг/мл, в контрольній - $457,7 \pm 28,9$ пг/мл ($p < 0,05$). Більшість біологічних ефектів ІЧР I типу реалізує через модуляцію активності лізосомальних ферментів у середині клітини.

Секреція ЧРП і СЕЧР велетенськими клітинами трофобласту є сигналом, який індукує і координує васкуляризацію в decidua і плаценті. Ендотелій судин і клітини позаворсинчастого цитотрофобласту є мішенню для дії ЧРП [6]. Проліферація, міграція і інвазія клітин

трофобласту регулюється місцевими чинниками росту. ЧРП, як і судинний ендотеліальний чинник росту, з одного боку, є стимулятором ангіогенезу і підвищує проникність судин у середині плацентарного ложа, з іншою - регулює інвазію, диференціювання і метаболічну активність трофобласту у момент плацентації [5]. Порушення продукції чинників росту призводить до неповноцінної інвазії ворсин трофобласту, розвитку ендотеліальної дисфункції в системі мати - плацента - плід, патології формування компонентів ПД [10].

Гіпотезу про патогенез ПД як клінічний синдром, обумовлений морфологічними і функціональними змінами в плаценті з порушенням трофічної, ендокринної, метаболічної і антиоксидантної функцій плаценти і порушенням стану, росту і розвитку плоду, можна представити таким чином: Зміна в продукції і функціонуванні ФР, які впливають на ріст і розвиток плаценти, призводить до порушення морфології і функції плаценти. Отже, визначення змін в продукції ФР на ранніх термінах вагітності, можливо дозволить прогнозувати виникнення ризику розвитку ПД.

ВИСНОВКИ. Порушення продукції чинників росту в системі мати- плацента- плід є одним з патогенетичних чинників розвитку ПД. З метою своєчасної діагностики розвитку ПД необхідно контролювати показники чинників росту у групі ризику вагітних, починаючи з ранніх термінів вагітності.

Таким чином, розуміння механізмів дії ФР сприятиме появі нових ефективних методів прогнозування і ранньої діагностики такого патологічного стану, як синдром ПД. Це дозволить здійснювати своєчасний початок профілактичних заходів і при необхідності призначати патогенетично обґрунтовану терапію метаболічних і гемодинамічних порушень при ПД, що є реальним резервом зниження перинатальної захворюваності і смертності.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальше дослідження динаміки чинників росту при фізіологічній і ускладненій вагітності буде сприяти розробці критеріїв прогнозування розвитку плацентарної дисфункції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. *Акушерство и гинекология*. 2010; 6: 1075.
2. Раковська Н.І., Жук С.І., Григоренко А.М. Діагностична цінність визначення рівня інсуліноподібного фактора росту для контролю функціонального стану фето-плацентарного комплексу // *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.А. Шупика*. - 2002, Кн. 2.- вип. 11. - С. 582 - 585. 2002 р.
3. Бурлев В.А. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности / В.А. Бурлев, З.С. Зайдиева, В.Л. Тютюнник и др. // *Пробл. репрод.* -1999.-Т.5,№6.-С. 7-12.
4. Khlaliq A. Localization of placenta growth factor (PLGF) in human term placenta / A. Khlaliq, X.F. Li, M. Shams et al. // *Growth Factors*. - 1996.-Vol. 13.-P. 243-250.
5. Чернуха Г.Е., Сметник В.П. Роль факторов роста в функции репродуктивной системы / Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник // *Пробл. репродукции*. -1996.-№2.-С. 8-12.
6. Ahmed A. Colocalisation of vascular endothelial growth factor and its Fit- 1 receptor in human placenta / A. Ahmed, X.F. Li, C Dunketal. // *Growth Factors*. - 1995. -Vol. 12, N 3.- P. 235-243.
7. Athannassiades A. Role of placenta growth factor (PLGF) in human extra-villous trophoblast proliferation, migration and invasiveness/A. Athannassiades, P.K. Lala// *Placenta*. - 1998-Vol. 19, N 7. - P. 465-473.
8. Barillari G. The basic residues of placenta growth factor type 2 retrieve sequestered angiogenic factors into a soluble form - Implications for tumor angio-genesis/G. Barillari, L. Albonici, O. Franzese et al. // *Am. J. Pathol*- 1998-Vol. 152, N5.-P. 1161-1166.
9. Радзинский В.Е. Фармакокинетика плацентарной недостаточности / В.Е. Радзинский // *Клин. фармакол. и тер*- 1998. - № 3 - С. 91-96.
10. Ziche M. Placenta growth factor-1 is chemotatic, mitogenic and angiogenic / M. Ziche, D. Maglione, D. Ribatti et al. // *Lab. Invest*.- 1997.-Vol. 76.-P. 517-531.

Отримано 30.01.14